

BIOAVAILABILITAS DALAM PRODUKSI OBAT

Disampaikan oleh:
Ainun Muthoharoh, M.Farm., Apt.

18 September 2018
STIKES MUHAMMADIYAH PEKAJANGAN PEKALONGAN

DEFINISI

- **Bioavailabilitas:**
 - Menunjukkan suatu pengukuran laju dan jumlah obat yang aktif terapetik yang mencapai sirkulasi umum
- **Bioekivalensi produk:**
 - Suatu sediaan yang laju dan jumlah absorpsinya tidak berbeda secara bermakna apabila diberikan dalam dosis dan kondisi percobaan yang sama
 - Ekivalensi: berhubungan dengan istilah bioavailabilitas, respon terapetik, atau standar yang ditetapkan dari suatu produk obat terhadap produk obat yang lain.
- **Alternatif Farmasetik**
- **Ekivalen Farmasetik**
- **Alternatif Terapetik**
 - Produk obat yang mengandung bahan aktif yang berbeda yang ditujukan untuk kepentingan terapetik atau tujuan klinik yang sama. Bahan aktif dalam alternatif berasal dari kelas farmakologik yang sama dan diharapkan memberikan efek terapetik yang sama bila diberikan pada penderita pada kondisi yang sama
- **Ekivalen Terapetik**
 - Produk obat yang mengandung aktif terapetik yang sama dan memberikan efek in vivo yang sama.
 - Dianggap ekivalen jika: 1) ekivalen farmasetik, 2) bioekivalen, 3) berlabel yang cukup, dan 4) difabrikasi memenuhi ketentuan CPOB

Bioavailabilitas Obat

- Jumlah dan kecepatan zat berkhasiat yang terabsorpsi untuk memasuki sirkulasi sistemik selanjutnya timbul efek farmakologis melalui cara pemberian dan dosis tertentu.
- Jika jumlah zat aktif kurang → kegagalan terapi
- Banyak produk obat yang kandungan zat berkhasiatnya sama atau setara ternyata mempunyai efek terapeutik yang berbeda, contoh: asam mefenamat (ponstan, mefinal, pondex forte)

Maksud Studi Bioavailabilitas

- Perlindungan konsumen (menjaga mutu obat yang beredar)
 - Sebagai ringkasan studi klinis berguna menetapkan keamanan dan efikasi produk obat
 - Uji bioavailabilitas dilakukan terhadap:
 - New Drug Application
 - (farmakokinetik esensial: laju dan jumlah obat terabsorpsi sistemik, $t_{1/2}$ laju ekskresi dan metabolisme)
 - Formula baru
 - Obat yang sudah punya ijin edar
-

Tujuan Penilaian Biofarmasetik,
Farmakokinetik dan Bioavailabilitas ->
untuk mendapatkan obat yang aman,
efektif dan aseptabel oleh penderita.

Bagaimana Obat Diberikan ?

- Obat tidak diberikan sebagai bahan kimia obat murni, tetapi diformulasi dalam bentuk sediaan (produk obat)
- Produk obat meliputi bahan obat aktif dan bahan tambahan pilihan (*excipient*)
- Produk obat dirancang untuk menyampaikan obat pada efek lokal ataupun sistemik.
- Rancangan dan formulasi produk obat memerlukan pemahaman menyeluruh tentang prinsip biofarmasetika pelepasan obat

Biofarmasetika dan Bioavailabilitas

- ◎ Biofarmasetika meliputi studi pengaruh *in vitro* sifat fisikokimia obat dan produk obat terhadap pelepasan obat ke dalam tubuh di bawah kondisi normal maupun patologik
 - ➔ Perhatian utama dalam biofarmasetika adalah bioavailabilitas obat
- ◎ *Bioavailabilitas* = ukuran laju dan jumlah obat aktif yang tersedia pada tempat kerjanya

Biofarmasetika dan Bioavailabilitas

- Perubahan bioavailabilitas mempengaruhi perubahan farmakodinamika dan toksisitas obat
- Biofarmasetika mengatur pelepasan obat dari produk obat dalam suatu cara sedemikian rupa sehingga memberikan aktivitas terapeutik optimal dan keamanan bagi pasien

Hal yang dipertimbangkan

- 1) Sifat fisika dan kimia substansi obat
- 2) Rute pemberian obat, termasuk sifat anatomik dan fisiologik dari tempat pemberian (oral, topikal, injeksi, implan, transdermal, dan lain-lain)
- 3) Efek farmakodinamik yang diinginkan (aktivitas cepat atau jangka panjang)
- 4) Sifat toksikologik obat
- 5) Keamanan bahan penambah
- 6) Pengaruh bahan penambah dan bentuk sediaan terhadap pelepasan obat.

Obat yang sama/setara (Bioekivalen) dapat menimbulkan perbedaan efek terapi.

Hal ini disebabkan karena:

1. Perbedaan sifat fisiko-kimia obat

- Sifat fisik obat: kelarutan, besar kecilnya partikel, dll.
- Sifat kimia obat: asam/basa, garam, ester, dll.

2. Perbedaan bentuk sediaan obat

- Bentuk larutan/suspensi/serbuk/tablet/kapsul dll.

3. Perbedaan cara pemberian obat

- Intravaskular: obat diabsorpsi secara lengkap
→ bioavailabilitasnya 100%.
- Ekstravaskular: → obat yang diberikan PO/
rektal → bioavailabilitasnya tidak mencapai
100%.

4. Perbedaan formulasi obat

- Beda proses pembuatan (pabrikasi): kekerasan tablet dapat mempengaruhi disintegrasi dan disolusi obat dalam saluran cerna

5. Perbedaan zat-zat tambahan yang digunakan untuk formulasi
 - Bioavailabilitas obat amat tergantung pada faktor obat dan pasien yang diobati
 - Ada kemungkinan obat yang sama diberikan pada penderita yang sama tetapi dalam keadaan yang berbeda dapat memberikan kurva dosis –respon yang berbeda pula.

Faktor-faktor obat yang mempengaruhi bioavailabilitas obat:

- Dosis obat
- Kelarutan obat dan besar-kecilnya partikel obat
- Obat berupa basa/asam/garam/ester/dll.
- Bentuk sediaan obat
- Perbedaan formulasi
- Zat-zat tambahan pada bentuk sediaan tertentu
- Interval pemberian
- Jalur pemberian obat

Faktor-faktor penderita seperti: keadaan fisik dan keadaan patofisiologi:

- Umur, berat badan, luas permukaan tubuh, jenis kelamin, kehamilan, genetik
- Waktu dan cara obat diberikan
- Adanya makanan dalam lambung dan kecepatan pengosongan lambung
- Aktivitas enzim dalam saluran cerna dan hepar
- Kesehatan fisik/penyakit penderita, terutama penyakit hepar dan ginjal
- Adanya interaksi obat
- Adanya “*first pass efek*”
- Kombinasi hal-hal diatas

Bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh makanan (absorpsinya)

- A. Absorpsi berkurang: PenicilinV, Ampicilin, Pirampicillin, Tetracycline, Erythromycin
- B. Absorpsi diperlambat: Amoxicilin, Cephradine, Cephalexin, Nitrofurantoin, Sulfadiazine
- C. Absorpsi ditingkatkan(makanan banyak mengandung lemak): Griseofulvin, Nitrofurantoin, Riboflavin, Hetacillin,

Bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh penyakit (Rowland dan Tozer, 1995):

1. Proses **absorpsi** (peny radang usus/kolon, contoh Celiac dan Crohn)
2. Proses **distribusi** (obesitas dan kardiovaskular)
3. Proses **metabolisme** (peny cirrhosis hepatikus)
4. Proses **ekskresi** (peny ginjal)

Peny gagal jantung kongesti (melambatnya aliran darah sistemik) dapat mempengaruhi seluruh proses ADME suatu obat

Garis besar penentuan bioavailabilitas obat :

- Secara prinsip ada 4 cara pendekatan mengukur bioavailabilitas obat:
 - Data mengenai kadar obat dalam darah vs waktu
 - Data ekskresi obat dengan urine
 - Data farmakologi
 - Data klinis

Dalam studi kadar obat dalam darah, 3 parameter yang umum digunakan untuk menentukan bioavailabilitas obat:

- T_{maks} → waktu yang diperlukan sampai tercapai kadar puncak
- C_{maks} → kadar puncak/tertinggi dalam darah sesungguhnya
- Area dibawah kurva (Auc)
- Bioavailabilitas sempurna → obat diabsorpsi 100%, jika diberikan secara intravaskular: IV, Ia, Ic
- Bila secara ekstravaskular(oral/rektal) → fraksi obat yang tersedia secara biologis kurang dari 100%

Availabilitas relatif dan absolut

- Area dibawah kurva konsentrasi obat-waktu (AUC):
 - Sebagai ukuran dari jumlah total obat yang utuh tidak berubah yang mencapai sirkulasi sistemik

- $$AUC = \frac{FD}{KVd}$$

$$Availabilitas\ relatif = \frac{[AUC]_a}{[AUC]_b}$$

- Aviability absolut:
 - diukur dengan membandingkan AUC produk bersangkutan setelah pemberian oral dan iv.
 - Pengukuran dapat dilakukan sepanjang Vd dan K tidak bergantung pada rute pemberian

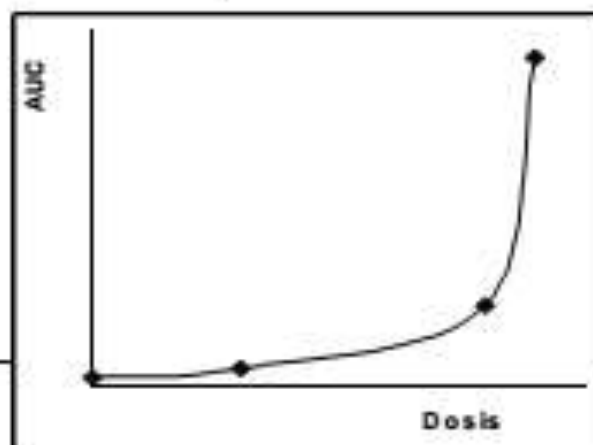
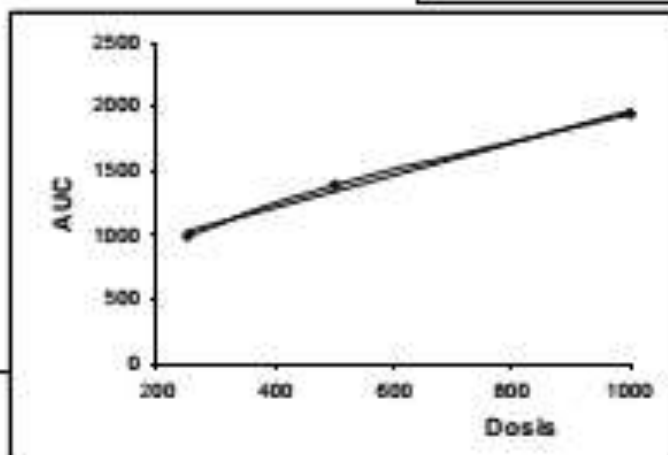
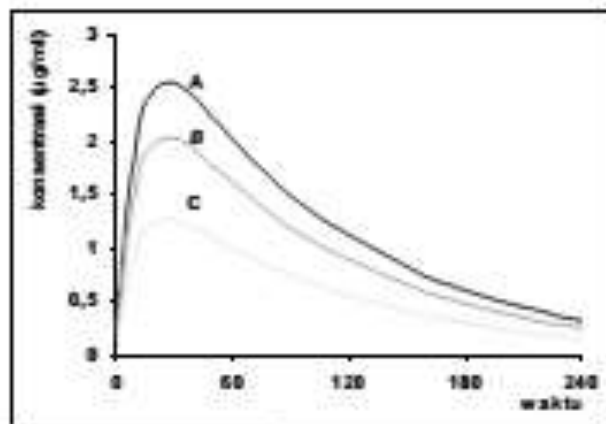
Metode penilaian Bioavailabilitas

- Metode langsung dan tidak langsung pada manusia
 - Parameter yang berguna dalam menetapkan bioavailabilitas obat
 - Data plasma:
 - t_{maks}
 - C_p maks
 - AUC
 - Data urin
 - Jumlah komulatif obat yang diekskresi (D_u)
 - Laju ekskresi obat dalam urin (dD_u/dt)
 - Waktu untuk terjadinya ekskresi obat maksimum (t_{∞})
 - Efek farmakologi akut
 - Pengamatan klinik
-

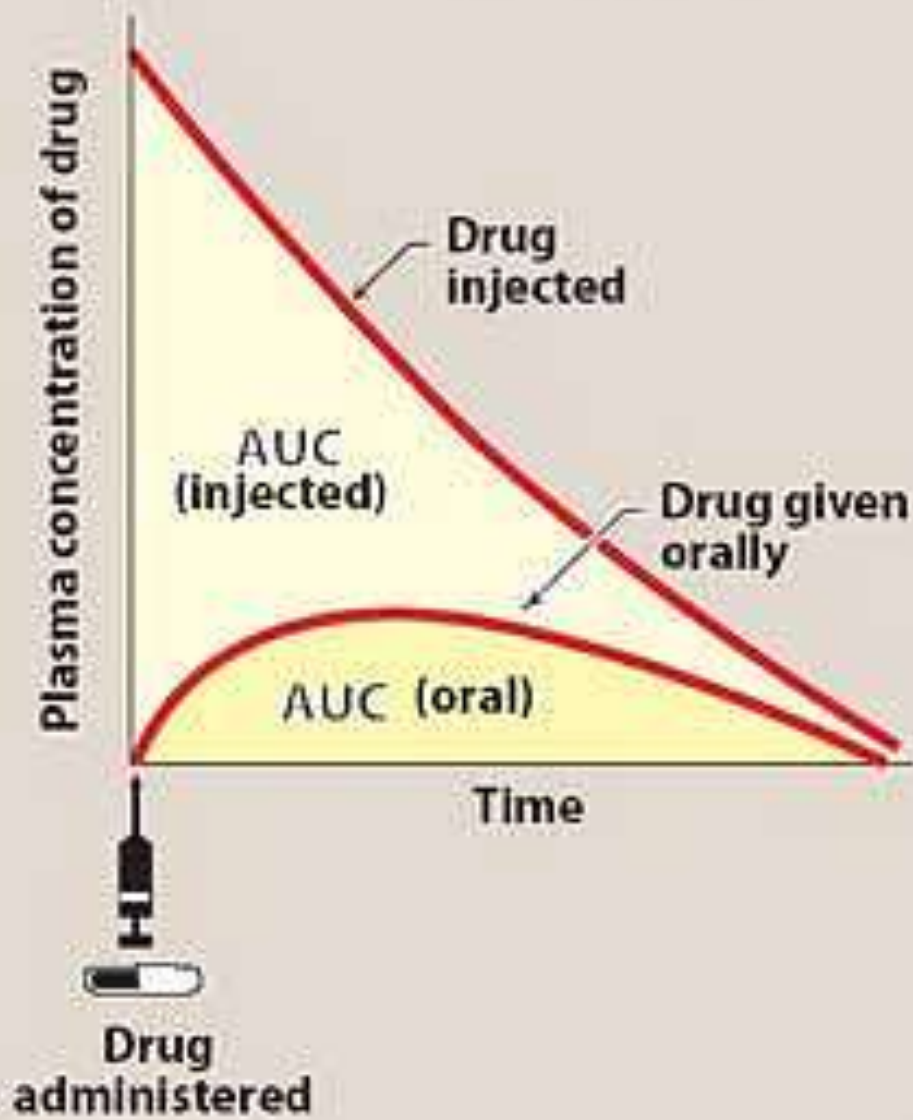
Data plasma

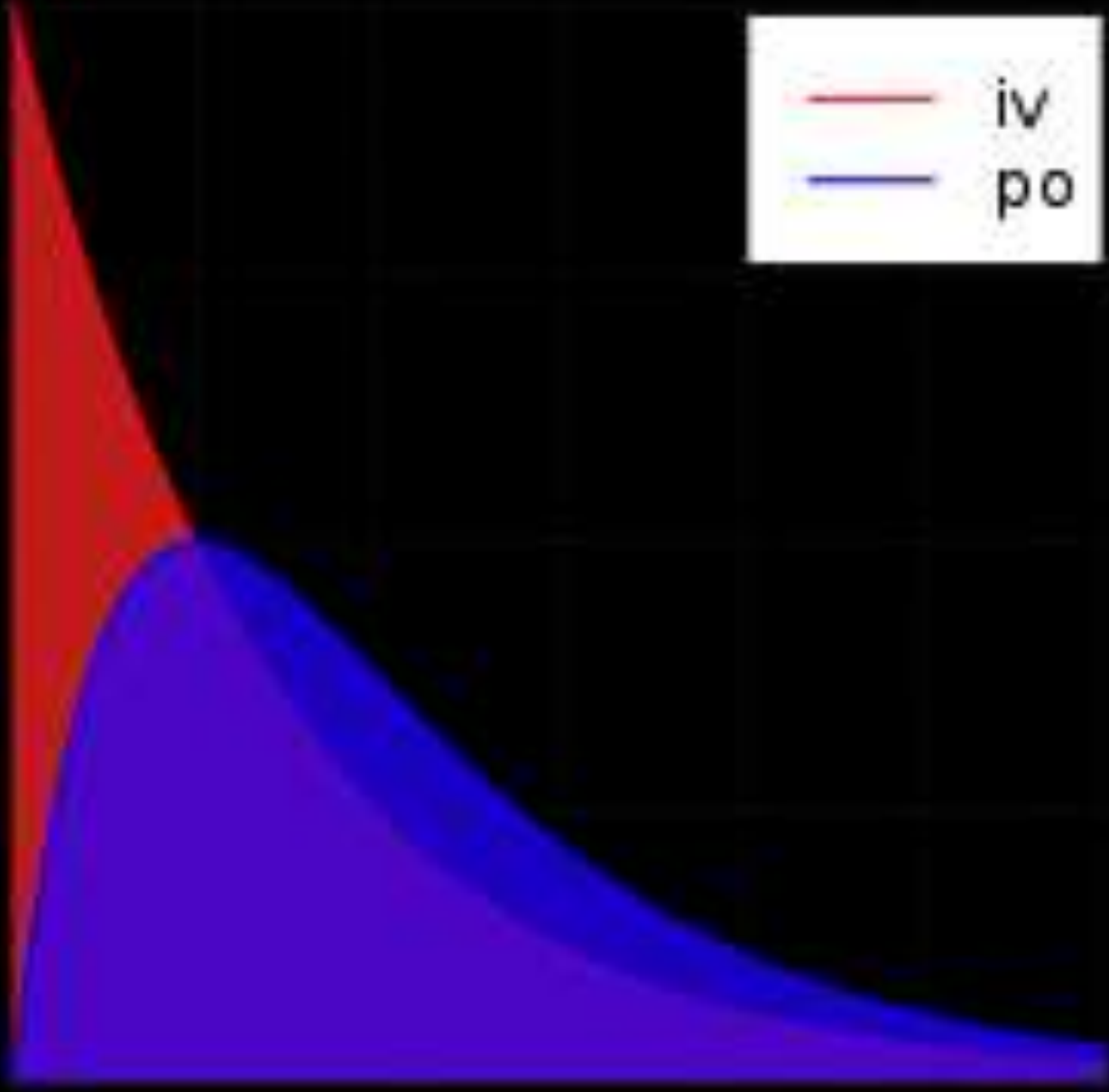
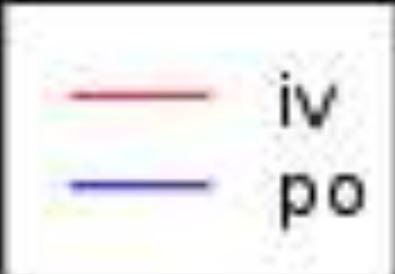
- t_{maks}
 - pada t_{maks} absorpsi obat maksimum setelah pemberian obat
 - harga t_{maks} menjadi lebih kecil,
 - berarti sedikit waktu diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak,
 - bila laju absorpsi menjadi lebih besar
 - C_{pmaks}
 - menggambarkan hubungan antara efek farmakologi suatu obat dan tingkat konsentrasi obat pada plasma
 - memberikan petunjuk, bahwa obat cukup diabsorpsi secara sistematis untuk memberikan respon terapeutik
 - AUC
 - mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik
-

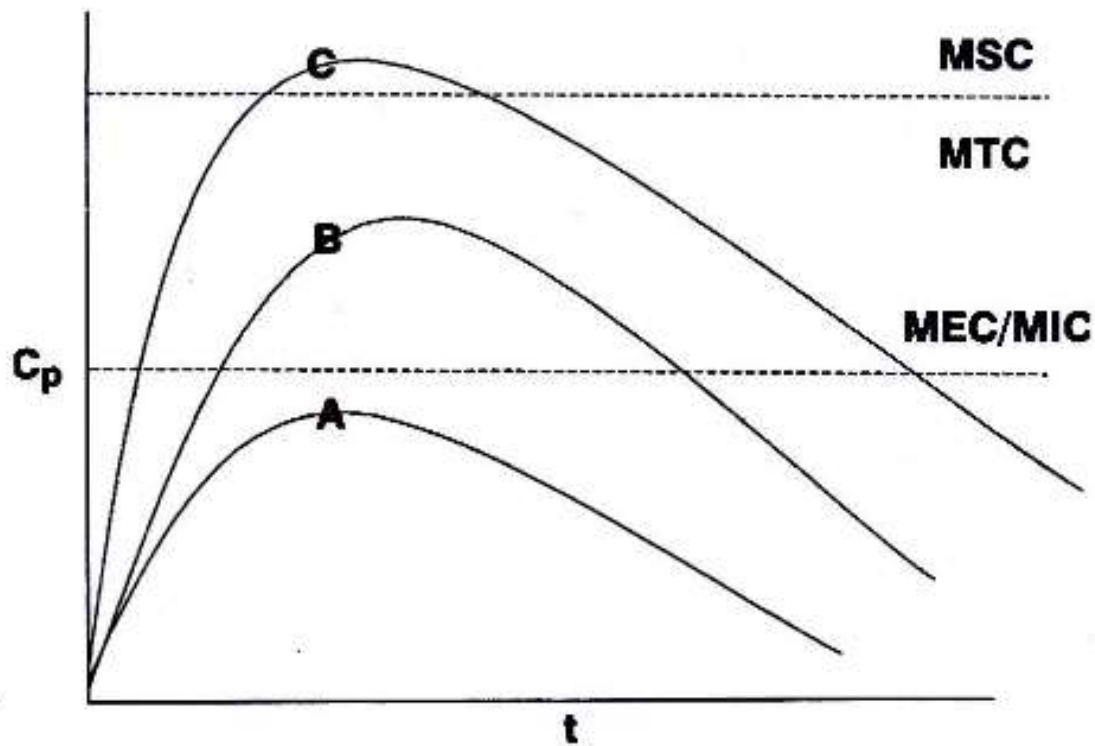
Hubungan Dosis vs AUC



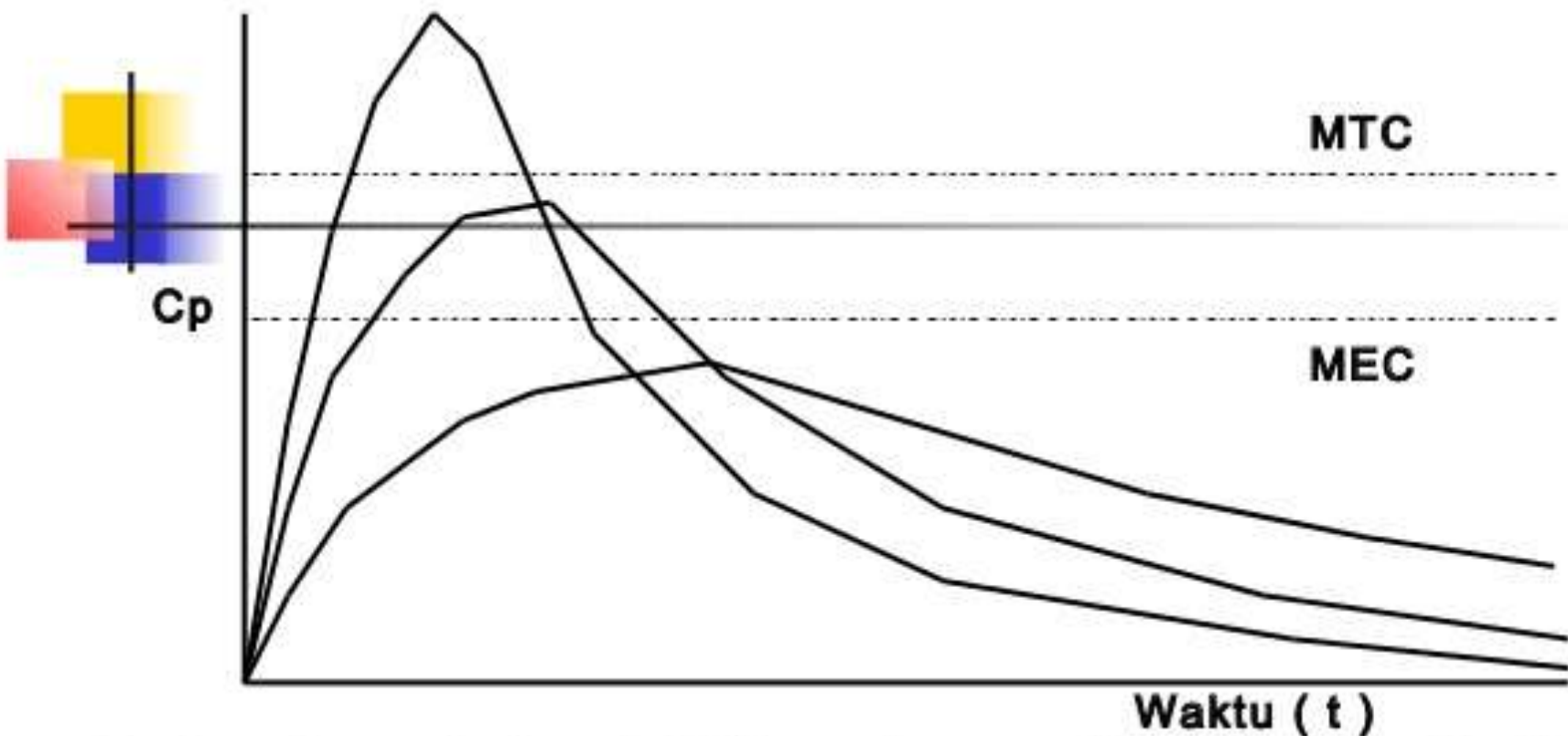
$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC injected}} \times 100$$







MEC = MINIMUM EFFECTIVE CONCENTRATION
MSC = MAXIMUM SAFE CONCENTRATION
MIC = MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION
MTC = MINIMUM TOXIC CONCENTRATION

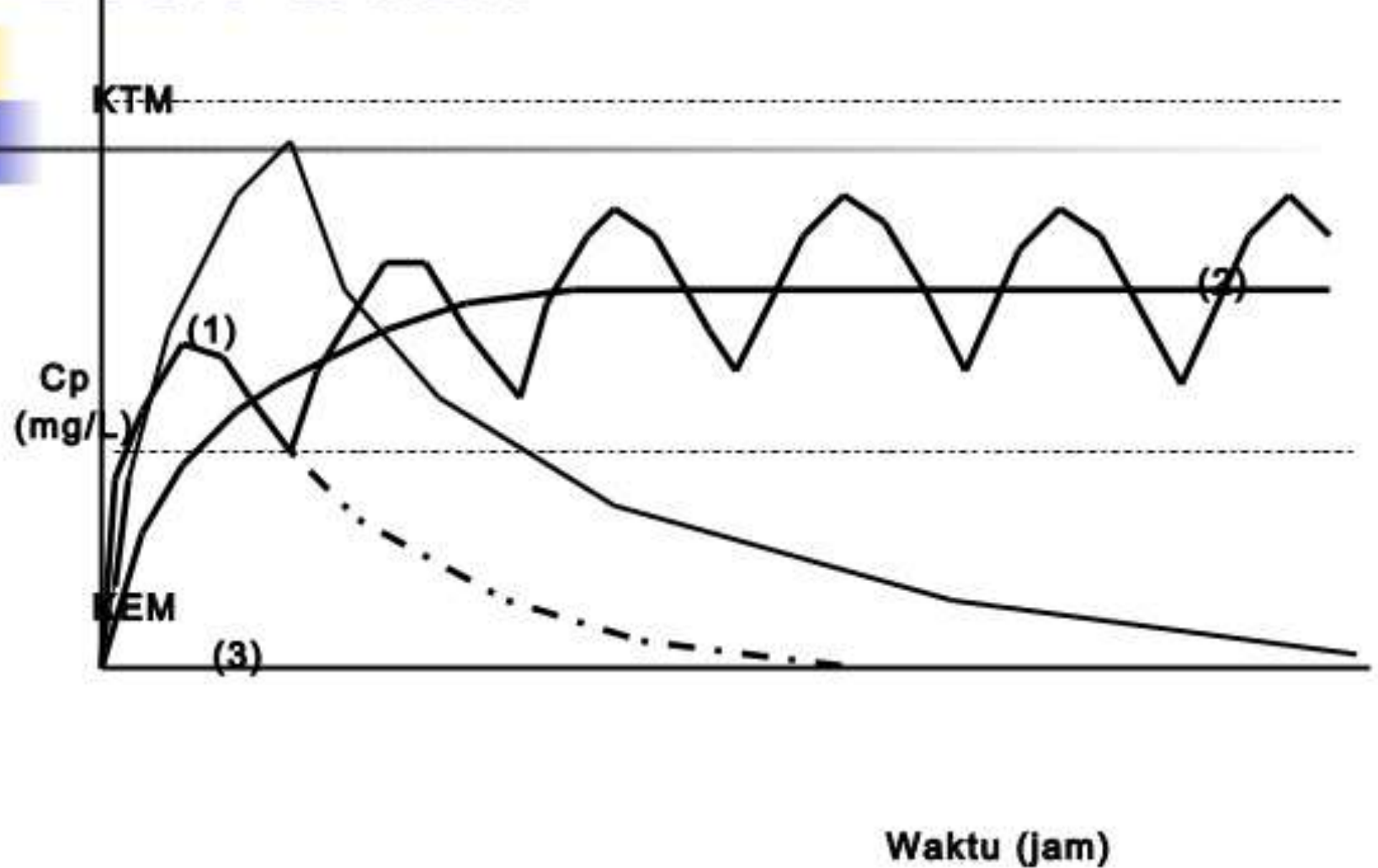


Gambar: Kurva kadar obat dalam plasma sebagai fungsi waktu dari tiga

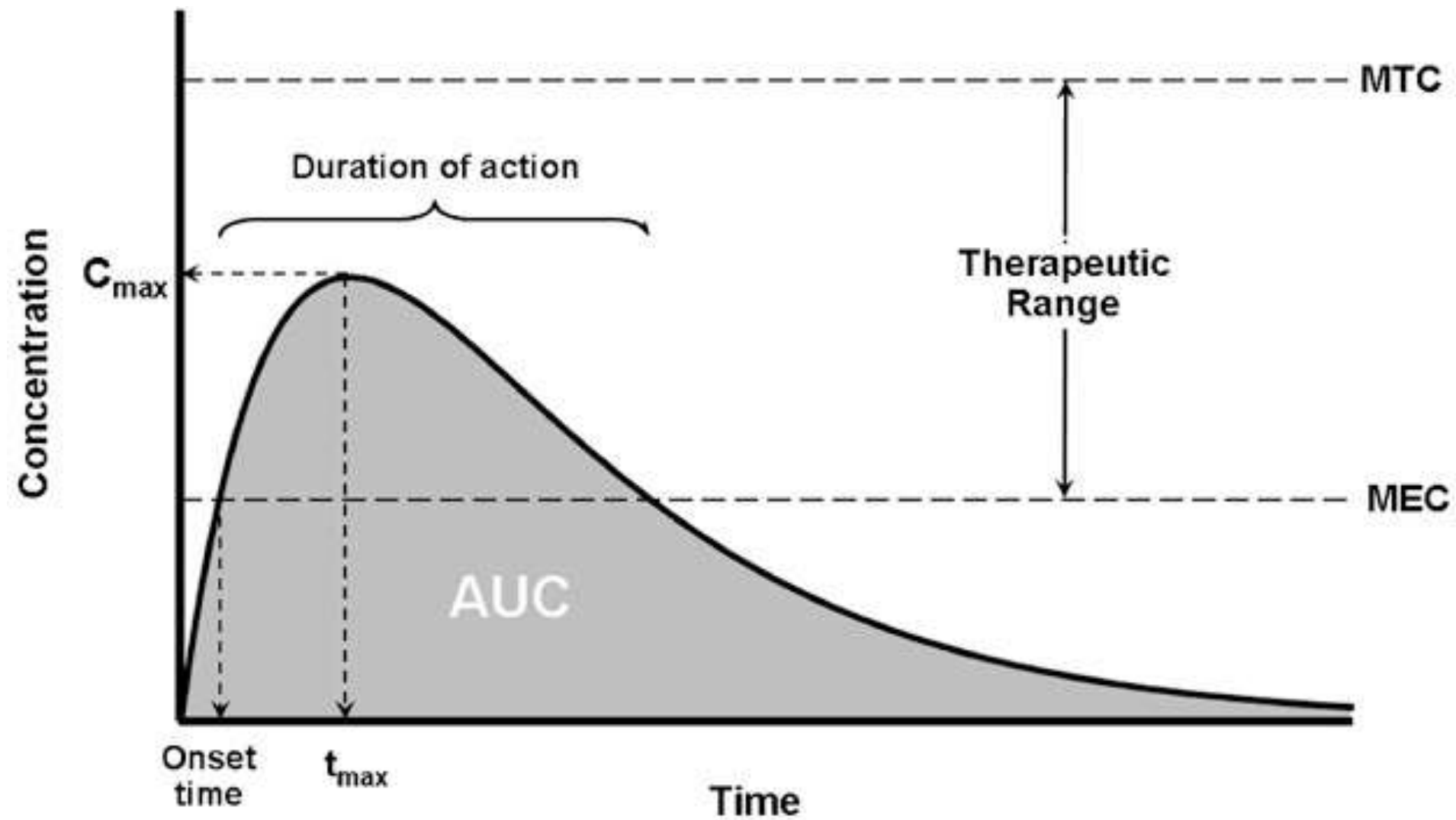
macam produk obat dengan dosis sama, menghasilkan jumlah

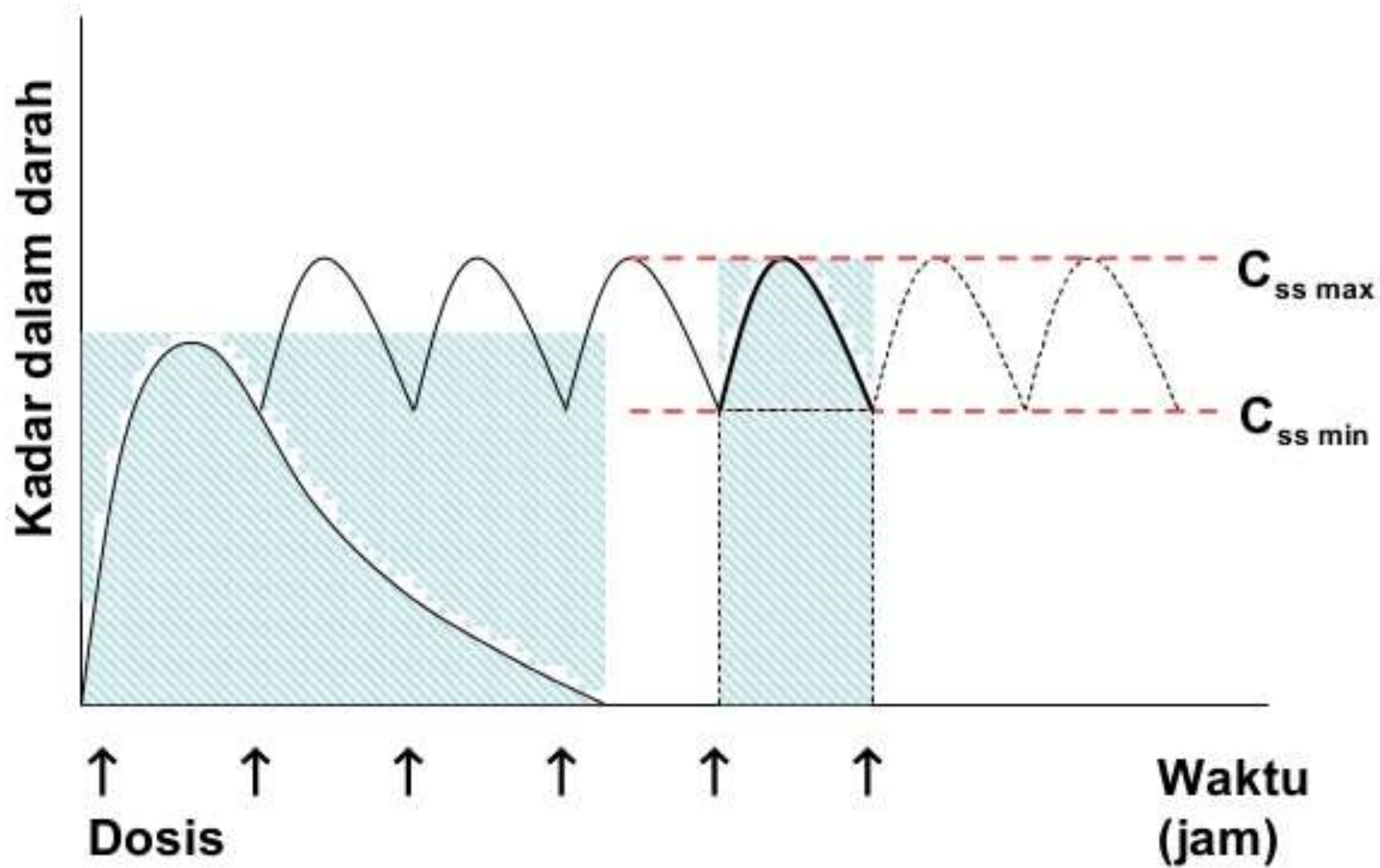
obat yang terabsorpsi sama tetapi kecepatannya berbeda

DOSIS GANDA

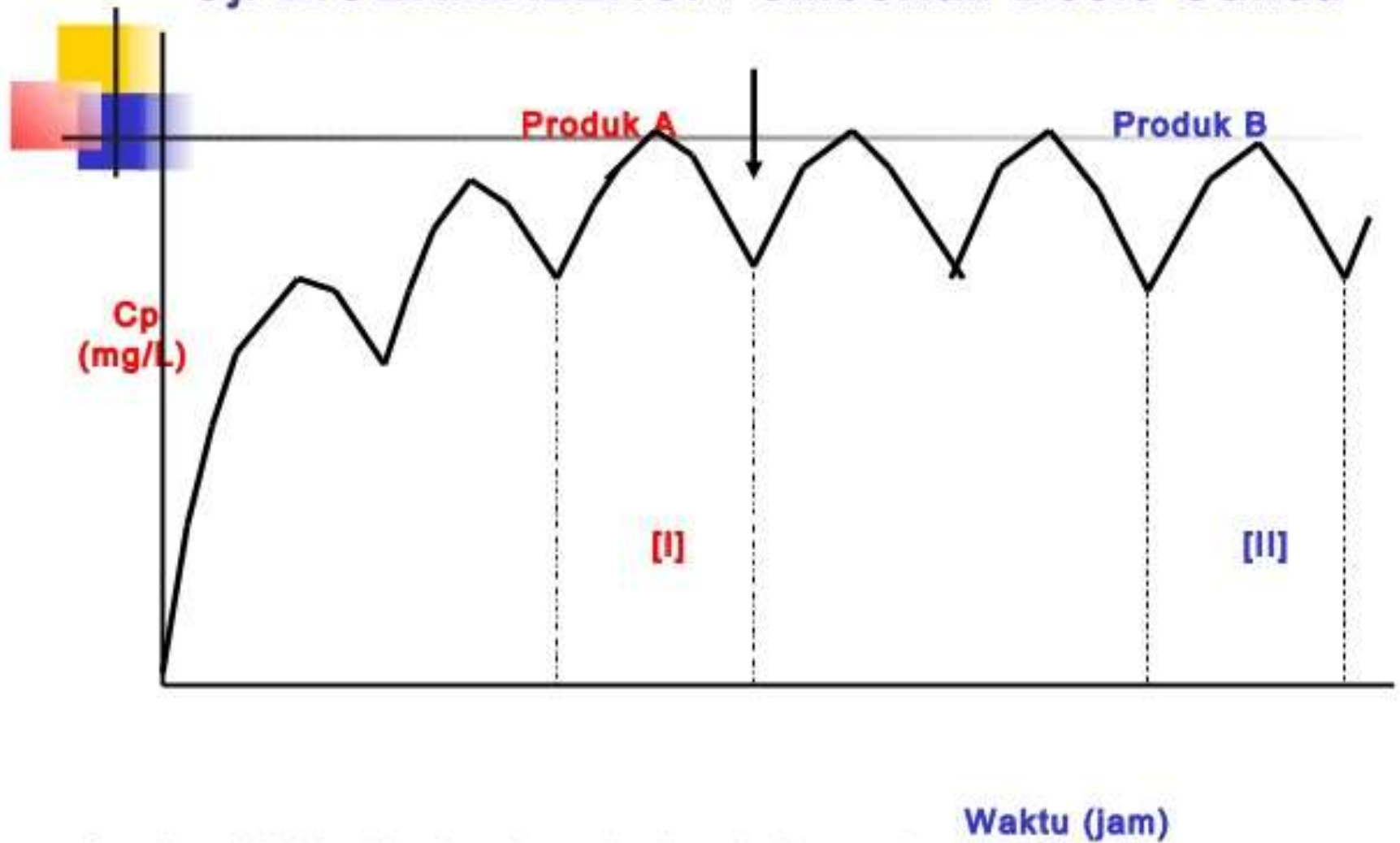


Gambar: Profil kurva C_p vs t pada (1). Pemberian dosis tunggal per oral; (2). Dosis ganda per oral dan (3). Infusi *intra vena*





Uji BIOEKIVALENSI Pemberian Dosis Ganda



Gambar: Uji bioekivalensi pemberian dosis ganda per oral.
(I). AUC Produk A dan (II). AUC Produk B

BCS (*Biopharmaceutical Classification System*)

- Dibuat untuk sediaan oral
- Mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu
- Untuk melewati studi bioekivalen secara in vivo, obat harus memenuhi persyaratan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi

Tujuan

- Untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat dan proses peninjauan dengan merekomendasikan strategi untuk mengidentifikasi uji bioekivalensi.
- Untuk merekomendasikan kelas pelepasan cepat dari bentuk sediaan padat oral yang secara bioekivalensi dapat dinilai berdasarkan uji disolusi in vitro.
- Untuk merekomendasikan suatu metode untuk klasifikasi yang sesuai dengan disolusi bentuk sediaan dengan karakteristik kelarutan dan permeabilitas produk obat

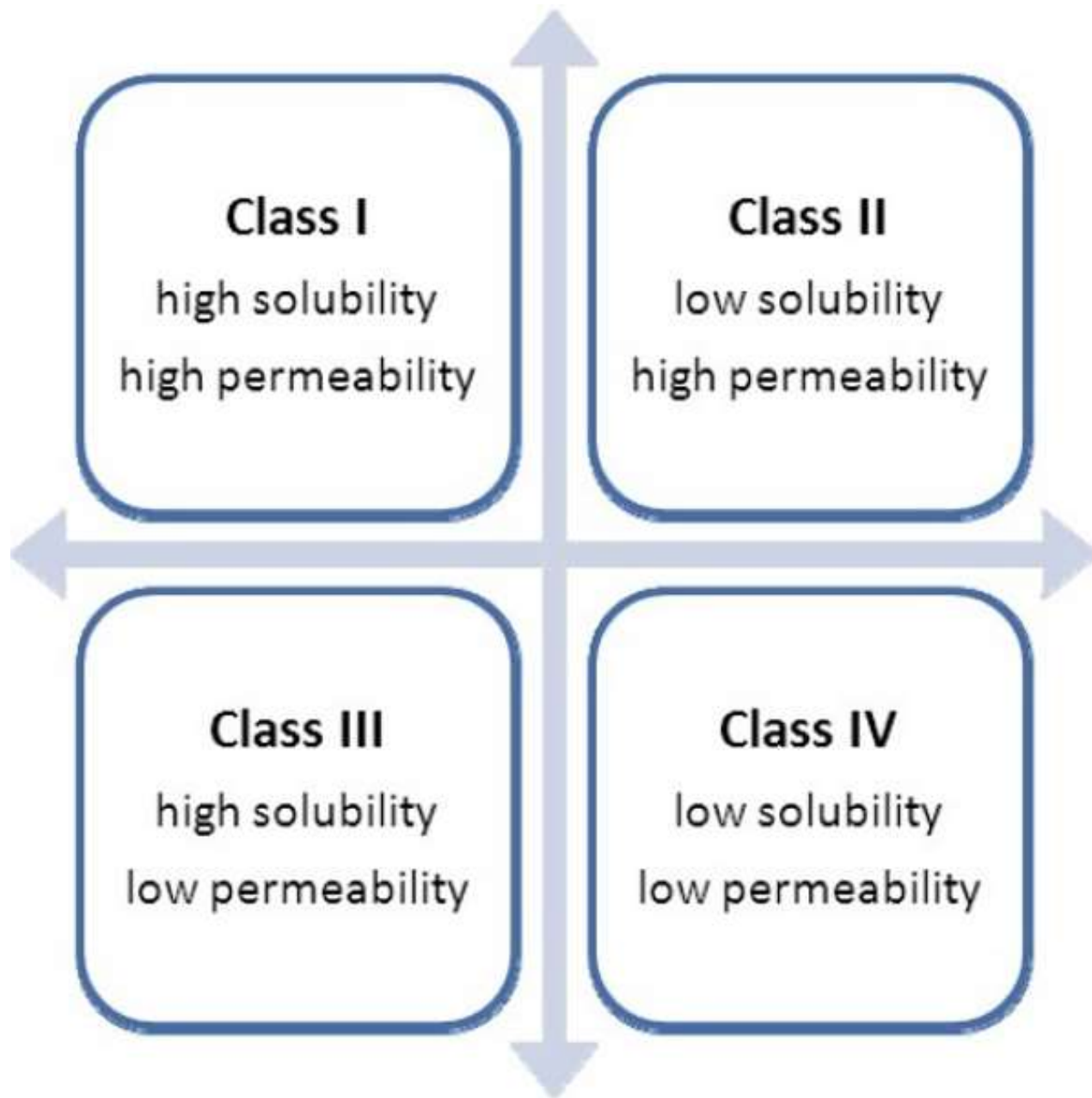


Figure 2: Biopharmaceutics Classification

Strategi Formulasi

- Kelas I : tidak perlu strategi formulasi khusus
- Kelas II : meningkatkan jml obat terlarut
- Kelas III : manipulasi *uptake transporter*
- Kelas IV : kombinasi strategi kelas II dan III dengan penekanan pada strategi kelas II

Klasifikasi Biofarmasetik (Amidon, 1995)

- Contoh Obat
 - Kelas I : propranolol, metoprolol
 - Kelas II : ketoprofen, carbamazepin
 - Kelas III : ranitidin, atenolol
 - Kelas IV : hidroklorotiazid, frusemid